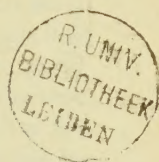


**Medizinische
Habilitationsschrift
Erlangen**



Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. med. JOSEF BECK)

**Inhalationsnoxen und ortsfremdes Plattenepithel
im Larynx**

Von

GEORG BIRNMEYER, Erlangen

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. März 1959)

Professionelle Schädigungen des Respirationstraktes sind seit langem bekannt. Sie finden sich je nach Art der einwirkenden Noxe teils mehr in den oberen, teils mehr in den tieferen Abschnitten vor. Die diesbezüglichen Untersuchungen befassen sich aber meist nur mit dem bronchopulmonalen Teil der Luftwege. Wahrscheinlich beruht dies vor allem auf der tiefgreifenden sozialen Auswirkung der Lungensilikose, die in der Regel eine frühzeitige Invalidität nach sich zieht.

Gegenwärtig wirken sich die Inhalationsnoxen nicht mehr allein im professionellen Rahmen aus, sondern gewinnen darüber hinaus in zunehmendem Maße eine immer größere Allgemeinbedeutung. Die Zivilisation und die ständig zunehmende Industrialisierung bringen zwangsläufig eine wachsende Anreicherung unseres Lebensraumes mit schädlichen, inhalierbaren Schwebestoffen mit sich (Industrieabgase, Treibstoffverbrennungsprodukte usw.). Die jüngste, in ihrer schädlichen Auswirkung heute noch nicht absehbare Inhalationsnoxe stellen die radioaktiven Staubpartikel dar, die nach Atombombenexplosionen in Wolken um die Erde schweben und langsam auf sie niedersinken. Die Gefahr liegt hauptsächlich darin, daß diese Schädlichkeiten als Aerosol unbemerkt mit der Atemluft auch in den menschlichen Körper gelangen.

Die infolge ihrer Größenordnung lungengängigen Schwebestoffe sind vor allem in den tiefsten Abschnitten des Atemtraktes wirksam. Da aber jedes Aerosol nicht ausschließlich kleinste Teilchen enthält, so ist zu erwarten, daß auch höher gelegene Stellen beeinträchtigt werden. Auf Grund der verschiedenartigen Lumen- und Wandverhältnisse ist es sehr unwahrscheinlich, daß die lokalen Einwirkungsbedingungen in allen Anteilen die gleichen sind. Für den Bereich des Kehlkopfes, dessen anatomischer Aufbau und Gestaltung sich deutlich von den anderen Anteilen des Atemrohres abhebt, scheint dies in besonderem Maße zuzutreffen.

Die nachfolgenden Untersuchungen wollen deshalb zur Klärung der Frage beitragen, in welchem Umfang und in welcher Art und Weise Beziehungen zwischen der Einwirkung exogener Noxen und der Reaktion des Larynxepithels angenommen werden müssen.

Der Niederschlag inhalierter Teilchen folgt auch im Respirations-trakt physikalischen Gesetzen. Je weniger die Trägheitswirkung in den tieferen Atemwegen maßgebend ist (Verlangsamung des Luftstroms durch Vergrößerung des durchströmten *Gesamtquerschnitts*), um so mehr steigt aber ihr Einfluß in Abhängigkeit von der Strömungsgeschwindigkeit gegenüber anderen Komponenten (Wirbelbildung, Sedimentation, Randeffect, Brownsche Molekularbewegung) im Bereiche des Kehlkopfes. Hier engt sich die Strombahn merklich ein, die Strömungsgeschwindigkeit nimmt zwangsläufig zu und das Ausschleudern von Beimengungen zur Atemluft wird entsprechend begünstigt. Die Größe der Teilchen (Masse) ist jedoch nicht nur für die jeweilige Eindringtiefe maßgebend, sondern auch gleichzeitig für das Ausmaß der örtlichen Einwirkung auf das Epithel, insbesondere wenn es sich um chemisch wirk-same Inhalate handelt.

Es ist aus verschiedenen Gründen zu erwarten, daß das Epithel der Luftwege, insbesondere des Kehlkopfes, im Laufe des menschlichen Lebens trotz der physiologischen Schutzeinrichtungen (Schleimüberzug, Selbstreinigung) mehr oder minder stark von Noxen betroffen wird. Da einerseits die flimmertragende Cyli-derepithelzelle des respiratorischen Epithels die höchstmögliche Differenzierung einer Epithelzelle überhaupt darstellt und andererseits die Empfindlichkeit einer Zelle gegenüber Schädigungen mit dem Grad ihrer Differenzierung zunimmt, ist es verständlich, daß die Kontinuität des Flimmerepithelüberzuges im Respirationstrakt mit zunehmendem Alter mehr oder weniger gestört wird. Die Ausdehnung der Lücken, die durch das Zugrundegehen der Zellen entstehen, dürften im allgemeinen der Stärke der schädigenden Einflüsse parallel gehen. Bei erhöhtem Verschleiß kann von der morphologisch indifferenten Basalzelllage nicht mehr ausreichend Ersatz für die zugrundegegangenen flimmertragenden Oberflächenelemente geliefert werden. An ihre Stelle tritt nun Plattenepithel. Dieser Vorgang ist allgemein unter der Bezeichnung *Metaplasie* bekannt, er darf aber nicht als eine Maßnahme des Körpers zu einer beabsichtigten Verbesserung des Epithelschutzes aufgefaßt werden. Es liegt vielmehr in der Natur des metaplastischen Epithels, auf Grund seines niedrigeren Differenzierungs-grades widerstandsfähiger zu sein.

Vor Beginn unserer histologischen Untersuchungen haben wir uns durch Inhalationsversuche¹ mit Testpulver (am Lebenden) darüber orientiert, ob gewisse Bezirke des Kehlkopfes auf Grund seiner anatomischen Form vom Niederschlag begünstigt würden. Tatsächlich erfolgt er bei *kurzer* Inhalation in den vorderen Larynxanteilen und — aus physikalischen Gründen durchaus verständlich — am stärksten an den

¹ Noch nicht publiziert.

Stimmbändern. Bei *längerer* Inhalationsdauer ist jedoch kein regionaler Unterschied in der Verteilung mehr erkennbar. Im Hinblick auf die folgenden histologischen Untersuchungen des Larynxepithels ist hervorzuheben, daß im menschlichen Leben Inhalationsnoxen praktisch niemals so kurz und einmalig einwirken, wie dies bei unseren Versuchen der Fall gewesen ist. Wenn es zwar theoretisch möglich erscheint, daß Epithelveränderungen nach einer gewissen Einwirkungszeit einer Noxe zuerst im vorderen Larynxanteil auftreten, so dürfte aber beim Menschen der praktische Nachweis kaum gelingen. Entsprechend der Ausbreitung des sichtbaren Niederschlages im Versuch bei längerdauernder Inhalation des Testpulvers werden sich sehr wahrscheinlich die auf Inhalationsnoxen beruhenden Epithelveränderungen im Larynx bis zu jenem Zeitpunkt, an welchem die Untersuchung der Kehlkopfpräparate erst möglich ist (post mortem), ziemlich gleichmäßig über die Schleimhaut ausgedehnt haben. Wir werden daher nicht erwarten können, im vorderen und hinteren Kehlkopfbezirk sehr unterschiedliche pathologische Befunde anzutreffen.

Die Reaktion des Epithels auf Schädigungen

Der Zellreichtum des menschlichen Epithelgewebes ist auf Grund seiner generellen Lebensleistung als schützende Deckschicht besonders groß. Seine Abnützung ist von allen Gewebearten die stärkste. Der damit verbundene ständige Verlust an Zellen erfordert eine dauernde Regeneration. Unter normalen Verhältnissen besteht ein Gleichgewicht zwischen ihr und dem Zellverlust, welches der Organismus stets zu erhalten bestrebt ist. In gewissen Grenzen ist es möglich, die Erhöhung der Abnutzungsquote unter Wahrung des histologischen Epithelcharakters durchaus auszugleichen. Die physiologische Regeneration geht bekanntlich von der morphologisch indifferenten Basalzellige aus. Die Zellen dieser von FISCHER-WASELS als „Cambiumzone“ genannten Schicht entwickeln sich unter normalen Bedingungen immer wieder zu ausdifferenzierten ortsständigen Oberflächenzellen. Im Respirationstrakt werden sie z. B. durch die Flimmerepithelzellen verkörpert.

Bei der Untersuchung des Respirationstraktepithels älterer Individuen trifft man öfters auf Stellen, an welchen das charakteristische Flimmerepithel fehlt und statt dessen ortsfremdes Plattenepithel vorhanden ist. Dieser Befund kann wohl mit einiger Berechtigung so gedeutet werden, daß in diesem Bezirk infolge starker Abnutzung die Regenerationskraft des ortsständigen Epithels nicht mehr in der Lage gewesen war, den entstandenen Verlust entsprechend zu ersetzen. Allgemein verbreitet ist die Ansicht, daß der Metaplasie eine chronische Schädigung zugrunde liegen müsse. Dies beruht wahrscheinlich darauf, daß metaplastische Epithelformationen in Bronchiektasien, chronischen

Pneumonien u. a. mehrfach eingehend untersucht und publiziert worden sind und daher bei der Diskussion der Gründe einer Metaplasie die Vielzahl uncharakteristischer mechanisch-entzündlicher Schädigungen mit dem Wort „chronisch“ verbunden wurde. OTTO und WAGNER haben jetzt mit besonderer Betonung darauf hingewiesen, daß dies — zwar sachlich richtig — das Risiko einer Fehlbeurteilung beinhaltet. Die beiden Autoren haben im Tierversuch experimentell nachgewiesen, daß im Bronchialepithel auch nach einer akuten Epithelschädigung aus den Basalzellen ohne jeden Übergang ein metaplastisches Plattenepithel gebildet wird. Aus diesem Grunde kann die Deutung der Metaplasie als ein Anpassungsvorgang (LINZBACH) nicht aufrecht erhalten werden. FISCHER-WASELS vertritt die Ansicht von der unbedingten Zellspezifität und stellt auf Grund entwicklungsgeschichtlicher Überlegungen entschieden die Möglichkeit in Abrede, daß ausdifferenzierte Zellen zur Rück- oder Umdifferenzierung befähigt seien. Dies gilt vor allem für die Flimmerzelle, die mit Wahrscheinlichkeit den höchsten Differenzierungsgrad einer Epithelzelle darstellt. Möglicherweise erklärt sich gerade dadurch die relativ häufige Metaplasie im Bereich des Atemtraktes. Da sich nun ausdifferenzierte Zellen nicht umwandeln können, so ist ihre Vernichtung eine Vorbedingung der folgenden metaplastischen Regeneration. KAHLAU führt aus, daß das Bronchialepithel eine natürliche Neigung besitze, sich viel eher in Form eines mehrschichtigen Plattenepithels als eines ortsständigen Cyliinderepithels zu regenerieren. Auf Grund ihrer Untersuchungen kommen OTTO und WAGNER zu dem Schluß, daß die Art der Regeneration des Bronchialepithels weitestgehend eine Frage der Verschleißgröße der ausdifferenzierten Oberflächenschicht sei; die Differenzierungshöhe der flimmernden Cylinderepithelien gestatte offenbar bei plötzlicher Erhöhung der physiologischen Abnutzungsquote eine Anpassung der Regenerationsquote mit Regeneration voll ausdifferenzierter Elemente nur in sehr engen Grenzen. Sie erscheinen offenbar um so enger, je höher ein Epithel differenziert ist. Es liegt mehr in der Natur des metaplastischen Regenerates, gleichzeitig eine größere Widerstandskraft und geringere Vulnerabilität zu besitzen, als daß dieses Produkt der Regeneration Ausdruck eines gezielten adaptiven Vorganges ist. Demgegenüber ist es von zweitrangiger Bedeutung, ob ein schädigender Reiz akut oder chronisch einwirkt; wesentlich ist seine Intensität, die groß genug sein muß, um zu der Zerstörung der Oberflächenzelle in einem Ausmaß zu führen, welches die physiologische Regenerationsfähigkeit des ortsständigen Gewebes übersteigt.

Histopathologische Untersuchungen über den Aufbau der Larynxschleimhaut in verschiedenen Lebensaltern liegen von GHIGI-APPINO, KOFLER, PAUTOV und RICCI vor. RICCI unterscheidet bei 42 Kehlköpfen vom 6.—9. Dezennium die reinen Altersveränderungen, wie Atrophie der Schleimhaut in allen ihren Elementen,

Atrophie der Muskeln nebst bindegewebiger und fettiger Degeneration, Verkalkung des hyalinen Knorpels und Abbau des elastischen Knorpels von anderen, häufig zu beobachtenden Veränderungen der Schleimhaut, welche er chronisch entzündlichen oder mechanischen Einflüssen zuschreibt. Hierunter versteht er die Metaplasie des Epithels, Epithelzapfenbildung, Verhornungen (Leukoplakie) und Epitheldefekte. GHIGI-APPINO kommen auf Grund von Untersuchungen zahlreicher (Zahl nicht genannt) Kehlköpfe aller Altersstufen zu dem Schluß, daß das Epithel von der Geburt bis zur Reife progressive, von da ab aber regressive Veränderungen durchmache. Zunächst nehme das Plattenepithel an Dicke zu, ebenso würden Papillen auftreten. Mit zunehmendem Alter werde das Epithel dünner und die Papillen kleiner. Im gleichen Verlauf würden am Flimmerepithel Metaplasien in Plattenepithel nebst Verschwinden von Becherzellen erkennbar. KOFLER äußert die Ansicht, daß sich am Stimmlippenepithel normalerweise Papillen vorfinden und sich beim alternden Kehlkopf immer mehr zurückbilden, bis sie schließlich nur noch rudimentär vorhanden sind. Der Autor stützt sich allerdings dabei nur auf 3 Fälle, einer 73jährigen Frau und zweier Männer von 72 und 76 Jahren. PAUTOV findet bei der Untersuchung von 51 Kehlköpfen (vom Kindesalter bis zum 80. Lebensjahr), daß das Plattenepithel der Stimmbänder mit zunehmendem Alter dicker wird und gleichzeitig etwa ab dem 3. Jahrzehnt Papillen auftreten, welche in späteren Lebensjahren ständig an Größe zunehmen. Das Flimmerepithel der Taschenfalten wandelt sich nach seiner Beobachtung allmählich in Plattenepithel um; bei allen 5 Fällen des 9. Dezenniums war durchwegs am Taschenband ein mehrschichtiges mächtiges Plattenepithel nachweisbar.

Bei einem Vergleich dieser histologischen Befunde fällt auf, daß sie nicht völlig übereinstimmen und die Epithelveränderungen beispielsweise nicht für ein bestimmtes Dezennium charakteristisch sind. Auch innerhalb der einzelnen Untersuchungsserie treten deutliche Differenzen auf. So finden sich in der 6. Gruppe PZAUOVs (55—70 Jahre) neben 5 Fällen mit dem zu erwartenden Befund eines mehrschichtigen mächtigen Plattenepithels mit großen Papillen am Stimmband 2 Fälle, die hier ein dünnes, papillenfreies Plattenepithel aufweisen und bei welchen sogar das Cyliuderepithel im allgemeinen noch erhalten ist.

Die Umwandlung des ortsständigen Cyliuderepithels in Plattenepithel wird meist als nicht altersbedingt angesehen. *Bei der kausalen Betrachtung der Vorgänge am Larynxepithel interessiert vor allem die Frage, ob die Unterschiede in den Epithelbefunden vorwiegend konstitutionell erklärbar sind oder ob ihnen eine einheitliche, im wesentlichen von der Konstitution der Individuen unabhängige Reaktionsweise des Epithels auf äußere schädigende Einflüsse zugrunde liegt.* Die Beantwortung dieser Frage gestaltet sich beim Menschen erheblich schwieriger als im Tierexperiment. Hier kann man die Inhalationsnoxe willkürlich bestimmen, ihre Einwirkung abstufen und im gegebenen Fall den kausalen Zusammenhang hinsichtlich der Reaktion des Epithels ziemlich sicher festlegen. Eine solche Aussagemöglichkeit läßt sich beim Menschen jedoch nur erreichen, wenn in umgekehrter Richtung vorgegangen wird. Nicht eine bekannte Inhalationsnoxe bildet den Ausgangspunkt, sondern ein pathologischer Befund. Seinen Entstehungsursachen kommt man aber erst näher, wenn retrograd die individuelle Inhalationsbelastung an einem größeren Material untersucht wird und ein Vergleich der histologischen Befunde unter diesem Gesichtspunkt erfolgt.

Eigene histologische Untersuchungen

Bei den bisherigen Arbeiten hat es sich überwiegend um rein histopathologische Studien gehandelt. Grundsätzlich wurden altersbedingte von nicht altersbedingten Veränderungen unterschieden. Auf das Lebensmilieu der Verstorbenen ist nicht näher eingegangen worden. Wir glauben aber, daß bei der Deutung der Befunde dessen Berücksichtigung von nicht geringem Wert sein wird, wenn man den eigentlichen Ursachen der oft nicht unerheblichen histologischen Unterschiede näherkommen will, wie sie sich z. B. auch bei PAUTOV innerhalb der einzelnen Alters-

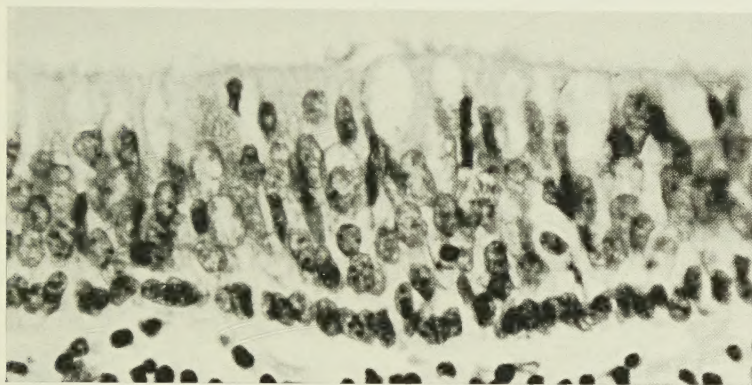


Abb. 1. Cylinderepithel (Fall Nr. 44, Sinus Morgagni)

gruppen vorfinden. Deshalb haben wir uns die Aufgabe gestellt, nachzuprüfen, ob sich mit überwiegender Wahrscheinlichkeit ein Zusammenhang zwischen den Lebensumständen Verstorbener und den nicht altersbedingten histologischen Veränderungen der Kehlkopfschleimhaut erkennen läßt.

Wir haben Kehlköpfe aus dem Sektionsgut des Pathologischen Instituts der Universität Erlangen (Direktor: Professor Dr. E. MÜLLER)¹ histologisch untersucht und gleichzeitig — soweit es retrograd möglich war — die Anamnesen der Verstorbenen unter besonderer Berücksichtigung von Inhalationsnoxen ergänzt.

Bei unseren pathohistologischen Untersuchungen richtete sich das Augenmerk ausschließlich auf das Epithel bzw. dessen Veränderungen. *Der Zweck der Arbeit liegt weniger in der histologischen Diagnostik, sondern vielmehr in einer sinnvollen ätiologischen Deutung.* Es soll festgestellt werden, inwieweit das Cylinderepithel des Kehlkopfes (Abb. 1) in seiner normalen Ausdehnung beeinträchtigt ist und sich an seine Stelle ausdifferenziertes Plattenepithel (Abb. 2) gesetzt hat. Ein dritter Zelltyp,

¹ Für die freundliche Unterstützung und Hilfe bei unserer Arbeit sind wir Herrn Prof. Dr. MÜLLER zu besonderem Dank verpflichtet.

der auch im Respirationstrakt anzutreffen und welcher zwischen Cylinder- und Plattenepithel einzureihen ist, wird durch das sogenannte metaplastische Epithel verkörpert, welches meist dem Typ des Übergangsepithels entspricht (Abb. 3). Die Entstehung desselben kann vielseitig und daher seine Deutung sehr schwierig sein. So haben wir zur Beant-

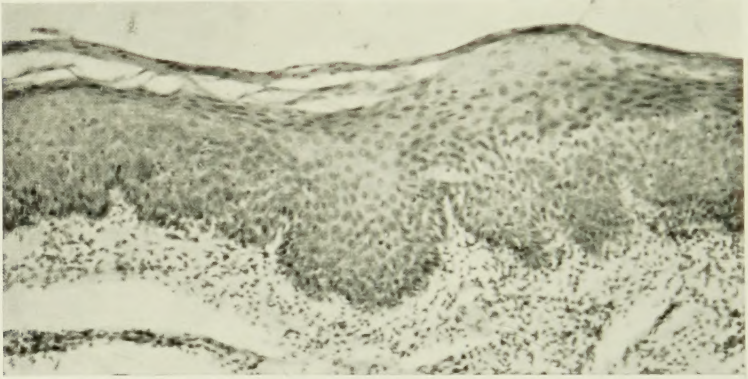


Abb. 2. Plattenepithel (Fall Nr. 28, Taschenband)

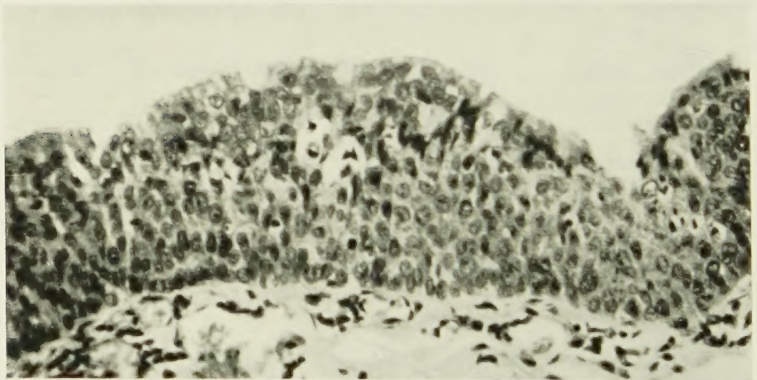


Abb. 3. Metaplastisches Epithel vom Typ des Übergangsepithels (Fall Nr. 30, Taschenband)

wortung der Frage nach dem möglichen kausalen Zusammenhang zwischen Inhalationsnoxen und Epithelveränderungen im Larynx nicht ein wandelbares Zwischenglied zweier Epithelarten als Grundlage gewählt, sondern einen einheitlichen Zelltyp, nämlich das ausdifferenzierte Plattenepithel mit *ortsfremder* Lokalisation. Ortsständiges, also primär vorhandenes Plattenepithel befindet sich regelmäßig nur an den Stimmbändern. Das für den Respirationstrakt typische Cylinderepithel trifft man also in diesem umschriebenen Bezirk niemals an. Es besteht daher am Stimmband keine Möglichkeit, auf Grund der Änderung des Epithel-

charakters auf die Einwirkung inhalierter Noxen zu schließen, obwohl es eigentlich relativ gut geeignet wäre. Seine Oberfläche steht nämlich senkrecht zur Strömungsrichtung, bietet also gegenüber anderen Bezirken der endolaryngealen Oberfläche optimale Niederschlagsbedingungen. Ein anderer typischer histologischer Stimmbandbefund, die sogenannten Papillen (Abb. 4), ist zwar meist ziemlich unterschiedlich ausgeprägt, er darf aber trotzdem nicht als möglicher Ausdruck mehr oder weniger starker Inhalationsbelastung angesehen werden, denn ihm liegen rein funktionelle, mechanische Ursachen zugrunde.

Wenn in histologischen Kehlkopfbefunden von Papillen gesprochen wird, so muß zunächst darauf hingewiesen werden, daß es bis auf die Gegend des Processus vocalis am Stimmband Papillen im eigentlichen Sinne des Wortes nicht gibt. Bereits 1888 hat FRÄNKEL als erster darauf hingewiesen. Seine Erkenntnis wurde später von BENDA und anderen Autoren bestätigt. Die nur auf einem Frontalschnitt des Kehlkopfes als papillenähnlich imponierende Formation der unteren Grenze des Stimbandepithels rührt nicht von einer angeschnittenen kegelförmigen Papille her wie z. B. an der Cutis, sondern von fast über die ganze Länge des Stimmbandes sagittal hinziehenden, leistenartigen Erhebungen der Lamina propria (Abb. 4). Während FRÄNKEL diese Besonderheit durch Aneinanderreihen von Serienschnitten gefunden hat, wies BENDA an Macerationspräparaten des Stimmbandes die tatsächliche Existenz dieser Leisten nach. Aus diesem Grunde erscheinen die „Papillen“ des Stimmbandes nicht auf Horizontalschnitten. Die Ausbildung der Leisten wird als eine funktionelle Anpassung der Struktur des Stimmbandes an seine mechanische Beanspruchung angesehen, gewissermaßen um einer zu starken Verschiebung des Epithels auf der Unterlage vorzubeugen. BENDA vergleicht die Leistenbildung am Stimmband mit den Leisten des Nagelbetts. Er sieht in dem Übergang der Cutispapillen in Leisten eine Anpassung an erhöhte mechanische Beanspruchung, in diesem Falle gegen seitliche Verschiebungen. Tatsächlich unterliegt das Stimmband einer ähnlichen physikalischen Belastung. Erst heute kann sie mit Hilfe des Stroboskops sichtbar gemacht werden. Bei der Phonation entsteht an der medialen Stimmbandfläche die sogenannte Randkantenverschiebung, bei welcher eine fortlaufende Welle über jene von unten nach oben



Abb. 4. Stimmband eines 43jährigen Mannes. — Der wellenförmige Verlauf der Lamina propria entspricht den frontal geschnittenen Stimmbandleisten

hinwegzieht (SCHÖNHÄRL). Die Richtung der dabei auftretenden Kräfte steht senkrecht zu dem Leistenverlauf. Dadurch wird verständlich, warum er gewöhnlich am freien Rand der Stimmbänder auch am stärksten ausgeprägt ist. Diese Tatsache läßt die eigentliche Funktion dieser Leisten („Papillen“) sehr klar hervortreten. Die Schleimhaut soll in ihrer Lage auf der Submucosa stabilisiert werden und dabei doch noch einen gewissen Grad an Beweglichkeit beibehalten. Offenbar stellen die Leisten eine besondere Modifikation papillärer Schleimhauterhebungen dar, denn der Übergang in wirkliche Papillen ist im Bereich des Processus vocalis erkennbar (BENDA). — Bei der Wiedergabe unserer histologischen Kehlkopfbefunde sprechen wir nur deshalb weiterhin von Papillen, weil dieser Ausdruck — wenn auch sachlich nicht ganz richtig — schon seit langem allgemein gebräuchlich ist.

Unsere Untersuchung gliedert sich in 2 Abschnitte. Der erste umfaßt 50 Präparate aus dem Sektionsgut (Nr. 1—50), der zweite (Nr. 51—70) 20 Präparate, die an unserer Klinik operativ gewonnen wurden. Es handelte sich hierbei um Carcinom-Patienten, bei denen die Laryngektomie notwendig war. Den Ausschlag für die Wahl gerade dieser Kehlköpfe gab *nicht* der Umstand der Erkrankung an einer malignen Geschwulst, sondern vielmehr die bei diesen Patienten genau bekannte Anamnese hinsichtlich der Inhalationsnoxen. Wir führen bei den Kehlkopfcarcinom-Patienten unserer Klinik aus anderen Gründen seit mehreren Jahren genaue Erhebungen über ihre Lebensweise und die von ihnen während ihres bisherigen Lebens ausgeübten Berufe durch. Die Angaben hierüber können insofern als besonders verläßlich und verwertbar gelten, weil sie vom Patienten direkt erhalten werden und nicht wie bei der ersten Gruppe post mortem durch die Angehörigen. Keines der zur Untersuchung herangezogenen Operationspräparate war vor der Laryngektomie mit Röntgenstrahlen behandelt worden.

Die altersmäßige Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials der ersten Gruppe geht aus Tabelle 1 hervor.

Tabelle. *Aufgliederung der 50 Verstorbenen nach Lebensjahrzehnt und Geschlecht*

Geschlecht	Lebensjahrzehnt										
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	
H	1	0	1	1	3	7	8	1	1	0	23
	0	1	1	0	3	8	1	9	4	0	27
	1	1	2	1	6	15	9	10	5	0	50

Zur Auswertung der Untersuchungsergebnisse wurden in jedem Fall Alter, Geschlecht, Erkrankung, Beruf, die individuelle Inhalationsbelastung und schließlich die jeweilige Ausdehnung des ortsfremden Plattenepithels im Larynx¹ tabellarisch zusammengefaßt. Dadurch war eine vergleichende Betrachtung unter verschiedenen Gesichtspunkten gut möglich².

¹ Für die Anfertigung der histologischen Schnitte danke ich Frl. HAUPTMANN verbindlichst.

² Unterlagen können beim Verfasser eingesehen werden.

Besprechung der Ergebnisse

Kriterium der Beurteilung

Die Kenntnis der normalen Verteilung der Epithelarten innerhalb des menschlichen Kehlkopfes bildet die Voraussetzung für die Beurteilung, ob die jeweils angetroffenen histologischen Befunde mit überwiegender Wahrscheinlichkeit als pathologisch zu werten sind oder nicht. Wir können uns hierbei auf die Ergebnisse sehr eingehender histologischer Untersuchungen von namhaften Autoren stützen. Im großen und ganzen gilt, daß mit Ausnahme der Stimmbänder und meist auch der Epiglottis die Oberfläche des Kehlkopfesinneren von cylindrischem Epithel gebildet wird (SCHUMACHER), das sich distal weiter in die tieferen Luftwege fortsetzt und proximal am oberen Rande des Larynx in das Plattenepithel des Hypopharynx übergeht. Meist reicht dieses an der aryepiglottischen Falte geringgradig und in wechselnder Häufigkeit in das Lumen hinein (RHEINER). Auch an anderen Epithelgrenzgebieten sind Schwankungen in der Ausbreitung des Zelltyps durchaus geläufig. Aber die jeweilige Verschiebung dürfte doch nur innerhalb eines gewissen umschriebenen Grenzbezirkes als noch normal zu bezeichnen sein. Wenn aber das gesamte Taschenband von Plattenepithel überzogen wird, so kann dieser Umstand unseres Erachtens nicht mehr als eine einfache Variante in der konkurrierenden Grenzverschiebung zwischen Cylinder- und Plattenepithel angesehen werden. Bemerkenswert ist wohl noch, daß die Verschiebung stets auf Kosten des Cylinderepithels vor sich geht und nicht in umgekehrter Richtung.

Die Veränderungen am Stimmbandepithel sind sehr viel weniger augenfällig, vor allem wandelt sich hier nicht der Epithelcharakter, sondern allenfalls die Schichtdicke und das Relief der Lamina propria. Wenn wir nach einem greifbaren Merkmal suchen, das als Ausdruck der schädigenden Wirkung einer Inhalationsnoxe angesehen werden kann, so erscheint die Dicke des Stimmbandepithels hierfür nicht ausreichend zuverlässig. Das gleiche gilt auch für die Stimmbandpapillen, welche gewöhnlich auch bereits bei kleinen Kindern angetroffen werden können. COYNE machte diese Feststellung bei einer größeren Untersuchungsreihe an Kehlköpfen 2—3jähriger Kinder. Auch PAUTOV fand bei Kleinkindern Stimmbandpapillen, allerdings nicht regelmäßig. BENDA vermißte sie bei Neugeborenen. Die Lokalisation der Papillen, vorwiegend in demjenigen Bezirk, in welchem die Stimmbänder bei der Phonation aufeinanderprallen, läßt ihre Entstehung infolge mechanischer Belastung als durchaus glaubhaft erscheinen. Bei allen unseren Präparaten fand sich ihre stärkste Ausprägung übereinstimmend an der medialen, dem Lumen zugewandten Stimmbandfläche, dem sogenannten freien Stimmlippenrand. In sehr vielen Fällen haben wir eine völlige

Seitengleichheit der Befunde vermißt. Die Stimmbandpapillen verdanken — wie wir bereits angeführt haben — ihre Existenz fast ausschließlich den bei der Phonation am Stimmbandepithel wirksamen mechanischen Kräften. Daraus erklärt sich zwanglos, daß bei Neugeborenen gewöhnlich noch keine Papillen angetroffen werden. Andererseits scheint die Behauptung von GHIGI-APPINO und KOFLER zu Recht zu bestehen, daß sich die Stimmbandpapillen im höheren Alter allmählich abflachen bzw. ganz verschwinden. Im allgemeinen nämlich pflegt die phonatorische Kraft im Greisenalter abzunehmen und damit folglich auch die mechanische Beanspruchung der Stimmbänder. Die Beobachtung PAVTOVS ist gegensätzlich, da er mit steigendem Alter eine stetige Größenzunahme der Papillen beschreibt. Seine histologischen Befunde dürfen nicht bezweifelt werden, aber wir können uns auf Grund eigener Urteilsbildung nicht der Deutung anschließen, daß die quantitative Ausprägung der Stimmbandpapillen mit dem Lebensalter in direkter Beziehung stehe.

Bei den pathologischen Veränderungen am Stimmband haben offenbar Inhalationsnoxen nur eine untergeordnete Bedeutung. Würde das Gegenteil der Fall sein, so dürften z. B. die Stimmbandpapillen im Kindesalter nicht schon ziemlich regelmäßig anzutreffen sein. Aus diesem Grunde wollen wir jenen Befund bewußt nicht mit in unsere Betrachtungen einbeziehen, wenn wir nach einem möglichen Zusammenhang zwischen Inhalationsnoxen und histologisch faßbaren Schleimhautveränderungen im Kehlkopf suchen.

Unter diesem Gesichtspunkt liegen die Verhältnisse am Taschenband sehr viel günstiger, da es praktisch keiner tiefgreifenden mechanischen Belastung unterliegt. Bei der Phonation kommt es zu keiner gegenseitigen Berührung, wenn man von der *vorübergehenden* funktionellen Störung bei der sogenannten Taschenbandsprache absieht. Ebenfalls findet in der Regel kein Kontakt zwischen Stimm- und Taschenband statt. Diese Möglichkeit besteht lediglich noch bei hypo- sowie hyperkinetischen Zuständen und dann auch nur in dem untersten, der oberen Stimmbandfläche gegenüberliegenden und der Sicht entzogenen Anteil des Taschenbandes. Auf diese Weise ließe sich zum Teil die zu beobachtende Gegenwart eines schmalen, nur auf jenen Bezirk beschränkten Plattenepithelstreifens erklären, der auch bei den bereits genannten Autoren Erwähnung gefunden hat. Epithelveränderungen im Kehlkopf scheinen nur dann mit überwiegender Wahrscheinlichkeit die Folge von Inhalationsnoxen zu sein, wenn sie an der dem Lumen zugewandten Fläche des Taschenbandes oder darüber hinaus noch an den subglottischen Schleimhautbezirken angetroffen werden.

Wir wissen, daß sich Cylinderepithel durch äußere Einflüsse niemals in Plattenepithel *um*differenziert. Wenn Schädigungen eintreten, welche

die Zerstörung des Flimmerepithels zur Folge haben, so wird der Defekt zunächst durch ein metaplastisches Epithel ersetzt (akutes Regenerat). Es muß jedoch, sofern die Noxe nicht mehr weiterwirkt, wieder dem neu aus den Basalzellen entstehenden Flimmerepithel weichen. Setzt sich aber die Schädigung über einen längeren Zeitraum hin fort, so kann sich dieser Vorgang niemals vollenden. Er wird immer vorzeitig unterbrochen, bis sich schließlich die Fähigkeit der Basalzellschicht, ein funktionell vollwertiges Regenerat hervorzubringen, erschöpft und sich ihre Differenzierungsrichtung auf die Hervorbringung eines Plattenepithels ausrichtet. Bei der Beurteilung histologischer Veränderungen an der Larynxschleimhaut ist zu berücksichtigen, daß ein metaplastisches Regenerat durchaus die Folge einer akuten Schädigung darstellen kann, wie sie im Rahmen der Erkrankung ante finem doch sehr wahrscheinlich ist.

Wenn wir daher versuchen, eine Beziehung zwischen den histologischen Veränderungen der Kehlkopfschleimhaut und der Einwirkung allgemeiner, im alltäglichen und beruflichen Leben vorkommenden Inhalationsnoxen aufzufinden, so kann hierfür als Kriterium nur das *ausdifferenzierte* Plattenepithel verwendet werden, welches in *ortsfremder* Lokalisation angetroffen wird. Erst in diesem Zusammenhang kann es mit ausreichender Wahrscheinlichkeit als morphologischer Ausdruck der Einwirkung exogener Noxen gewertet werden. Da aber die Inhalationsnoxen, welchen der Mensch im allgemeinen ausgesetzt ist, in der Regel nur eine geringe Intensität besitzen, kann aus dem Wandel des Epithelcharakters geschlossen werden, daß sie innerhalb eines längeren, sich meist über Jahre hin erstreckenden Zeitraumes eingeatmet worden sein müssen. Ohne diese Voraussetzung wäre eine bleibende Veränderung am Larynxepithel in Gestalt des ortsfremden ausdifferenzierten Plattenepithels kaum denkbar.

Die kausale Bedeutung der Inhalationsnoxe

Grundsätzlich können auf die Schleimhaut des Respirationstraktes sämtliche in der Luft vorhandenen Schwebestoffe einwirken. Ihre Verteilung im menschlichen Lebensraum ist aber sehr unterschiedlich, ebenso ihre jeweilige Konzentration. Alle Teilchen, deren Sinkgeschwindigkeit kleiner ist als die mittlere Vertikalgeschwindigkeit der Luft, schweben in aerosolartiger Verteilung. Die Grenze der Schwebefähigkeit liegt in ruhiger Luft bei einem Teilchendurchmesser von $56\ \mu$, kugelförmige Gestalt und Dichte 1 vorausgesetzt (NIEMANN). Sie verschiebt sich jedoch bei stärkerer Luftbewegung oft beträchtlich nach oben. Es gibt in der Natur jedoch nicht nur unbelebte, schwebende, organische und anorganische Stäube oder Nebel, sondern auch kleinste Lebewesen, das sogenannte Aeroplankton.

Von der Art der inhalierten Stoffe hängt es ab, ob sie auf die Schleimhaut rein physikalisch, rein chemisch oder kombiniert einwirken. Im ersten Fall wird zusätzlich die Oberflächengestaltung eine Rolle spielen. Scharfkantige und gezackte Teilchen werden das Epithel sicher stärker beeinträchtigen als abgerundete. Bei der Inhalation von chemisch aktiven Nebeln kommt es weniger auf die Menge der Teilchen an, sondern vielmehr auf die Summe ihrer Volumina (DIRNAGL). Die Wirksamkeit geht nicht der Tröpfchenzahl parallel. Ausschlaggebend ist die Teilchenmasse, die sich proportional der 3 *Potenz* des Durchmessers verhält (ANACKER). So verfügt zum Beispiel ein Teilchen von 10 μ Durchmesser über ebensoviel Wirkstoff wie 1000 Teilchen von 1 μ Durchmesser!

Im alltäglichen Leben ist die Einatmung von schädlichen Schwebestoffen relativ gering, meist auch sehr uneinheitlich und zeitlich begrenzt. Ein grundsätzlich anderes Verhalten darf aber bei Angehörigen bestimmter Berufsgruppen angenommen werden, die ihre Arbeit zwangsläufig in mehr oder weniger stark verunreinigter Luft verrichten müssen. Nun ist der Berufstätige gewöhnlich aus sozialen Gründen an die einmal gewählte Berufsart zeitlebens gebunden. Das bringt gleichzeitig mit sich, daß die professionelle Inhalationsnoxe über Jahre und Jahrzehnte hin ziemlich regelmäßig einwirken kann. Aus diesem Grunde ist man geneigt, nur sie für Epithelveränderungen des Larynx, die exogener Natur sind, ätiologisch in Betracht zu ziehen, weil andere Noxen im allgemeinen in Konzentration und Dauer wahrscheinlich keine Einwirkungsmöglichkeit gleichen Umfanges erreichen. Zur Vermeidung einer Fehlbeurteilung ist aber zu überlegen, ob nicht doch noch eine andere Inhalationsnoxe existiert, welche ähnliche Bedingungen erfüllt und die deshalb bei der Deutung der histologischen Befunde nicht vernachlässigt werden darf. Dies scheint nach unseren bisherigen Erfahrungen tatsächlich auf den *Tabakrauch* zuzutreffen. Wir mußten beim Vergleich unserer histologischen Befunde mit der jeweiligen Vorgeschichte die Feststellung machen, daß der Tabakrauch für die Entstehung der gefundenen Epithelveränderungen im Larynx keineswegs belanglos ist, sondern vielmehr innerhalb unseres Untersuchungsmaterials offenbar eine Hauptrolle spielt. Infolge der besonderen Resorptionsverhältnisse des im sauer reagierenden Zigarettenrauch enthaltenen Nicotins kommt der erwünschte Genuß erst dann zustande, wenn der Zigarettenrauch in die tieferen Abschnitte des Respirationstraktes inhaliert wird. Der Tabakrauch besteht bekanntlich aus kleinsten Tröpfchen, deren Größenverteilung etwa derjenigen eines Apparataerosols entspricht. Die Hauptmasse bilden zwar die Teilchen von 1 μ , die ihre Absetzung erst in den Alveolen erfahren, der mengenmäßig geringere Gehalt an größeren Teilchen, die sich weiter oben niederschlagen, bedeutet aber keineswegs — wie wir bereits erwähnt haben — eine geringere Wirksamkeit in diesem

Bereich. Der zellschädigende Bestandteil des Tabakrauches ist bekanntlich der Teer.

In diesem Zusammenhang verdienen einige klinische Beobachtungen erwähnt zu werden. Zum Beispiel hat WALLNER bei chronischer, unspezifischer Laryngitis, bei polypöser Degeneration der Stimmbänder sowie bei Keratose, Hyperkeratose und Leukoplakie ätiologische Untersuchungen angestellt. Er war zu dem Ergebnis gekommen, daß sich diese Veränderungen vorwiegend bei Rauchern vorfinden. Zum Beispiel waren alle 143 Patienten mit polypöser Degeneration der Stimmbänder starke Raucher. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß diese Krankheitserscheinungen verschwanden, nachdem sich diese Patienten des Rauchens enthielten. Kürzlich haben FASSEKE, HAHN, MORGENROTH und THEMANN im Mitteilungsdienst der G.B.K.¹ von Leukoplakien der Wangenschleimhaut berichtet, für welche der Tabakrauch zweifelsfrei verantwortlich zu machen war. An der Gaumenschleimhaut kommen ebenfalls tabakbedingte Leukokeratosen vor (TAPPEINER).

Wenn nun der Tabakrauch bereits makroskopisch sichtbare Veränderungen an der Schleimhaut hervorzurufen instande ist, so dürfte dieser Zusammenhang erst recht auch bei solchen gegeben sein, die nur mikroskopisch erfaßt werden können.

Zweifellos entsteht im Respirationstrakt auch ohne Beteiligung von Inhalationsnoxen ein Plattenepithelregenerat (z. B. bei Grippe), welches aber gewöhnlich nicht das Bild eines ausdifferenzierten Plattenepithels bietet. In der Regel wird es wieder von ortständigem Cylinderepithel ersetzt, weil die Erkrankung nur eine vorübergehende Schädigung darstellt. Der Einwand, die Kehlköpfe aus dem Sektionsgut entstammten Individuen, die vor ihrem Tode mehr oder weniger schwer krank waren, sodaß die Epithelveränderungen im Larynx auch von der Erkrankung vor dem Tode herrühren könnten, ist berechtigt. Gegen diesen möglichen Zusammenhang spricht aber das diesbezüglich sehr unterschiedliche histologische Bild bei den untersuchten 50 Fällen. Doch beweist der ziemlich einheitliche Befund von Plattenepithel am Taschenband bei unseren operierten Carcinom-Kehlköpfen, daß eine schwere, das körperliche Allgemeinbefinden stark beeinträchtigende Krankheit nicht generell als Erklärung für die Umwandlung von Cylinder- in Plattenepithel am Taschenband herangezogen werden kann.

Man ist leicht geneigt, das ortsfremde Auftreten von Plattenepithel als einfache altersbedingte Abnützungserscheinung anzusehen, weil gerade das flimmernde Cylinderepithel des Respirationstraktes erwiesenermaßen das höchstdifferenzierte Epithel überhaupt ist und daher auch eine größere Anfälligkeit gegen Schädigungen aufweist als solches niedrigeren

¹ G.B.K. = Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten in Nordrhein-Westfalen.

Differenzierungsgrades. Wenn dem tatsächlich so wäre, müßte die Ausdehnung des Plattenepithels um so umfangreicher sein, je älter das betreffende Individuum ist. Ein derartiges Verhalten konnten wir aber nicht feststellen. Ebenso scheint die jeweilige konstitutionelle Veranlagung keine entscheidende Rolle zu spielen. Sie kann bei allen untersuchten Fällen sicher als verschiedenartig vorausgesetzt werden. Trotzdem fanden sich annähernd gleiche pathologische Befunde gerade bei denjenigen Individuen, bei welchen eine ziemlich gleichgeartete Belastung durch Inhalationsnoxen angetroffen wurde. Weiterhin ergab sich kein Anhalt für eine signifikante geschlechtsunterschiedliche Reaktionsweise des Epithels. Wenn bei Frauen im allgemeinen nicht so häufig und auch so umfangreich Plattenepithel am Taschenband gesehen werden konnte, so liegt — wie sich aus unseren Untersuchungen ergibt — der Grund hierfür hauptsächlich darin, daß sie durchschnittlich eine geringere Inhalationsbelastung aufweisen als die Männer. Wenn man annehmen wollte, daß Männer unter gleichen Umständen eher mit der Ausbildung von Plattenepithel reagieren, so hatten wir dies bei Fall Nr. 46, einem landwirtschaftlichen Dienstknecht, der 67 Jahre lang beim Bauern tätig war und nachweislich nie geraucht hat, beobachten müssen. Der histologische Befund dieses Kehlkopfes ließ indessen ähnliche mikroskopische Bilder erkennen, wie wir sie bei Landwirtehefrauen gesehen haben.

Für die maßgebliche Beteiligung von Inhalationsnoxen an dem Auftreten von ortsfremdem Plattenepithel im Larynx spricht unseres Erachtens die fast ausschließliche Lokalisation oberhalb der Stimmbänder, also im Kehlkopfeingang. Der Frontalschnitt durch den Kehlkopf zeigt, daß das Taschenband nicht nur wegen seiner vorgeschobenen Position, sondern auch wegen seiner geneigten Fläche den unter bestimmten Voraussetzungen der Atemluft beigemengten Partikeln eine gute Niederschlagsmöglichkeit bietet. Der Sinus Morgagni liegt sehr geschützt. Relativ geschützt liegt außerdem die subglottische Region, die gleichsam durch die Stimmbänder abgeschirmt ist und gerade einen dem Taschenband entgegengesetzten Neigungswinkel ihrer Oberfläche aufweist.

Wir haben auch in allen Fällen von Epithelveränderungen diese übereinstimmend allein oder zumindest hauptsächlich am Taschenband gefunden. Umgekehrt kam es nie vor, daß subglottisch oder im Sinus Plattenepithel vorhanden gewesen war und am Taschenband fehlte. Ferner hat sich ergeben, daß diese Veränderungen sich offensichtlich von oben nach unten hin ausbreiten, und auch der Schwere der Inhalationsnoxe annähernd parallel gehen (Fall Nr. 62). Das Auftreten von Plattenepithel im subglottischen Raum war überhaupt sehr selten zu beobachten. Diese auffällige Ortsverteilung dürfte niemals in dieser Art so regelmäßig zu beobachten sein, würden andere Umstände eine den

Inhalationsnoxen übergeordnete Rolle spielen. Es ist bemerkenswert, daß auch bei früheren Untersuchungen immer wieder die große Schwankung des Verhältnisses beider Epithelarten oberhalb der Stimmbänder aufgefallen war (ZILLIACUS), während dieses unterhalb der Glottis ziemlich konstant blieb. Daraus muß unseres Erachtens geschlossen werden, daß hieran exogene Faktoren maßgeblich beteiligt sind, denn wie sollte sich ein derartiges regelmäßiges Verhalten des Epithels anders erklären lassen. Früher wurde die Ausbreitung des Plattenepithels in der Regel entweder als physiologischer Altersprozeß oder als Folge nicht näher definierter pathologischer Vorgänge gedeutet (KANTHACK, DRASCH u. a.).

Bei der Auswertung unserer Untersuchungsergebnisse hat sich unsere Vermutung einer exogenen Ätiologie ortsfremden Plattenepithels bestätigt, wenn auch in etwas anderer Weise als wir dies erwartet hatten. Wir trafen beim Vergleich der histologischen Befunde mit der jeweiligen Inhalationsbelastung wiederholt auf eine offenbar gleichartige Reaktion des Epithels, die nicht mehr als rein zufällig angesehen werden kann. Wir hatten zunächst angenommen, daß den professionellen Inhalationsnoxen möglicherweise eine nicht unerhebliche Bedeutung zukomme. Unsere Untersuchungsergebnisse haben jedoch gezeigt, daß ausdifferenziertes Plattenepithel übereinstimmend bei denjenigen Fällen angetroffen werden konnte, die Raucher waren und die den Rauch auch *inhaliert* hatten. Hinzu kommt, daß selbst bei starken Rauchern (Fall Nr. 27 und 34), die nicht inhaliert hatten, die Epithelveränderungen im Larynx nur gering sind und sich von den übrigen Befunden bei Nichtrauchern der ersten Untersuchungsreihe (Nr. 1—50) kaum unterscheiden.

Wir glauben, daß sich ortsfremdes Plattenepithel im Larynx in größerer Ausdehnung nur durch die Inhalation von solchen Stoffen ausbildet, deren chemische Wirksamkeit intensiv genug ist, trotz relativ kurzer Verweildauer die Epithelzellen nachhaltig zu schädigen. Dies trifft auf den inhalierten Tabakrauch zu. Es wird zusätzlich durch die meist gleichbleibende Rauchgewohnheit regelmäßig auf die Schleimhaut des Luftweges aufgebracht, so daß dies fast experimentellen Bedingungen gleichkommt.

Wir möchten an dieser Stelle klar zum Ausdruck bringen, daß wir auf Grund unserer Befunde nicht nur den Tabakrauch für fähig halten, die beobachteten Epithelveränderungen im Larynx hervorzurufen. Diese Eigenschaft kommt sehr wahrscheinlich auch jeder anderen chemisch in ähnlicher Weise wirksamen Noxe zu. Das Hervorheben des Tabakrauches erfolgt im Rahmen dieser Arbeit weniger beabsichtigt als vielmehr zwangsläufig, weil innerhalb unserer Untersuchungsreihen unter den differenten Inhalationsnoxen eben lediglich jener in größerem Umfang vertreten ist. Für seine Fähigkeit, selbständig erhebliche Epithel-

veränderungen auslösen zu können, sprechen unsere Fälle Nr. 28, 51, 53, 59, weil diesbezüglich keine andere kombinierte Entstehungsmöglichkeit eruiert werden konnte. Anders verhält es sich dagegen in Fall Nr. 62. Er scheint ein bemerkenswertes Beispiel für die additive (potenzierte ?) Wirkung zweier Inhalationsnoxen zu sein (Tabakteer und Straßenteer). Hier war von allen 70 Präparaten die stärkste Ausbreitung des ortsfremden Plattenepithels angetroffen worden. Es fand sich auch im gesamten subglottischen Raum und im Sinus Morgagni.

Die Entstehung von ortsfremdem Plattenepithel im Larynx ist im Fall Nr. 65 mit sehr großer Wahrscheinlichkeit nur auf die professionelle Noxe (Zementstaub, Hitze) zurückzuführen. Zwar war dieser Mann mittelstarker Raucher, aber er hat *nicht* inhaliert. Da wir nun bei starken Rauchern, die nicht inhaliert hatten, keine auffälligen Epithelveränderungen feststellen konnten, dürfen wir annehmen, daß in Fall Nr. 65 der Tabakteer für das ortsfremde Plattenepithel nicht maßgeblich beteiligt war. Bei der Frage nach der Entstehung desselben dürfen aber auch offenbar indifferente professionelle Inhalationsnoxen nicht übergangen werden. Das ständige Einatmen solcher Partikel kann durchaus durch die Minderung der natürlichen Schutzeinrichtungen (chronische Entzündung) die Angriffsmöglichkeit des Tabaktees auf der Schleimhaut begünstigen, wodurch es zu ausgeprägteren histologischen Veränderungen kommt (z. B. Fall Nr. 54, 63, 64, 66).

Wenn man hinsichtlich des Auftretens von Plattenepithel in unserer zweiten Untersuchungsreihe einwendet, daß es sich hier um Carcinomkranke gehandelt hat, die unter Umständen an sich eine besondere generell anders geartete Reaktionsweise des Epithels aufweisen, so muß entgegengehalten werden, daß auch in der ersten Untersuchungsreihe Plattenepithel am Taschenband gefunden werden konnte bei Individuen, die nicht an einem Carcinom erkrankt waren. Weiterhin sind bei der zweiten Untersuchungsserie die Epithelveränderungen am Taschenband bei denjenigen Personen relativ geringgradig ausgeprägt, die durchschnittlich wenig geraucht hatten.

Die Bedeutung einer ausführlichen Anamnese

Das pathohistologische Bild bei den untersuchten 70 Kehlköpfen ist keineswegs einheitlich. Es gelingt weder bei altersgruppenmäßiger Einteilung noch bei geschlechtsgetrennter Betrachtung die verschiedenartigen Befunde auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen. Das ist aber unbedingt notwendig, um sich zur Kausalitätsfrage der histologischen Veränderungen am Kehlkopf glaubhaft äußern zu können. Da im allgemeinen ein ziemlich gleichgeartetes Verhalten des Epithels angenommen werden kann, so mußte nach irgendeiner gemeinsamen auslösenden Ursache gesucht werden. Es gab hier nur einen einzigen gang-

baren Weg: die Vorgeschichte der betreffenden Individuen. Dabei hat es sich als unbedingt notwendig erwiesen, auch auf Einzelheiten einzugehen. So genügt es nicht, neben der Berufstätigkeit festzustellen, ob jemand geraucht hatte oder nicht. Würde man sich mit dieser Tatsache allein begnügen, so wäre es nicht möglich, eine Erklärung dafür zu finden, warum bei starken Rauchern einmal relativ wenig Veränderungen aufzufinden sind, einmal sehr erhebliche. Es wäre dann der Fehlschluß möglich, dem Rauchen hinsichtlich der Epithelveränderungen im Larynx keine wesentliche Bedeutung beizumessen. Erst wenn man zusätzlich noch die Art der Rauchgewohnheit beachtet, wird die zunächst scheinbar widerspruchsvolle Reaktionsweise des Larynxepithels bei Rauchern durchaus verständlich. Nur bei denjenigen findet sich nämlich ortsfremdes Plattenepithel in größerem Umfang vor, welche den Tabakrauch inhaliert hatten. Die Bedeutung liegt also nicht in der Tatsache des Rauchens schlechthin, sondern auf der *Inhalation* des Rauches über Mundhöhle und Rachen hinaus in die tieferen Luftwege. Es genügt weiterhin nicht, nur nach der Rauchgewohnheit der letzten Jahre zu fragen. Es kommt vielmehr darauf an, sich über die diesbezüglichen Verhältnisse bis zurück zur Jugendzeit zu informieren.

Einen besonders wertvollen Hinweis erbrachte die Anamnese bei Fall Nr. 36. Bei dem im Alter von 73 Jahren verstorbenen Mann fand sich am Kehlkopf kein ortsfremdes Plattenepithel. Wir erfuhren, daß er von seinem 20.—38. Lebensjahr (also 18 Jahre lang) im Durchschnitt täglich 15 Zigaretten geraucht und inhaliert hatte, dann aber nicht mehr. Es erhebt sich die Frage, wie sich dieser Kehlkopfbefund mit unserer Erfahrung in Einklang bringen läßt, daß sonst bei starken Zigarettenrauchern ortsfremdes Plattenepithel regelmäßig am Taschenband vorhanden ist. Wir glauben sicher, daß dieses vor 35 Jahren vorhanden gewesen war, aber im Laufe der Jahre, in welchen die Noxe nicht mehr weiterwirkte, allmählich wieder durch ortsständiges Cylinderepithel ersetzt worden ist. Wir neigen um so mehr zu dieser Annahme, weil wir in *keinem* Fall gleicher Inhalationsbelastung ortsfremdes Plattenepithel vermißt haben. Die Tendenz des ortsständigen Cylinderepithels, sich gegen vorübergehend auftretendes Plattenepithel zu behaupten, haben wir bereits früher kennengelernt. Sie scheint sich auch bei jahrelanger interkurrenter Unterdrückung durch Inhalationsnoxen bis ins hohe Alter hinein zu erhalten. Es handelt sich hierbei zwar nur um eine Einzelbeobachtung, doch steht diese jedenfalls *nicht* im Widerspruch zu bisher Bekanntem. Im übrigen konnten wir nicht beobachten, daß im Alterskehlkopf ohne besondere Gründe ortsfremdes Plattenepithel in einem Maße auftritt, was als eine allmähliche Erschöpfung der Fähigkeit der Basalzellige gedeutet werden könnte, in ortsständigem Cylinderepithel zu regenerieren.

Wollte man zur Erklärung von Epithelveränderungen im Larynx einseitig nur professionellen Inhalationsnoxen Beachtung schenken, so wären unzutreffende Folgerungen nicht zu vermeiden. Ließe man die Rauchgewohnheit unberücksichtigt, so könnte man annehmen, daß z. B. die Tätigkeit in der Landwirtschaft ein gehäuftes Auftreten von ortsfremdem Plattenepithel im Larynx zur Folge habe und außerdem die Männer bei annähernd gleicher Exposition anders, d. h. stärker reagieren würden als die Frauen. Der Fall Nr. 46 läßt eine solche Auslegung jedoch nicht zu. Bei dem 81jährigen landwirtschaftlichen Dienstknecht finden sich bei einer 67jährigen Exposition auffallend geringe histologische Veränderungen, welche etwa denjenigen der weiblichen Vertreter dieser Berufsgruppe gleichkommen. Die Differenzen klären sich sofort und zwanglos, wenn man erfährt, daß der Dienstknecht und die Frauen *nicht*, die übrigen Landwirte jedoch geraucht *und* gewohnheitsmäßig inhaliert hatten. Damit scheint sich erneut zu bestätigen, daß indifferente Inhalationsnoxen hinsichtlich des Auftretens von ortsfremdem Plattenepithel innerhalb des Larynx zwar keine völlig belanglose, so doch aber eine, wenn auch untergeordnete Rolle spielen.

Der Wert einer eingehenden Anamnese für die richtige Einschätzung histologischer Larynxepithelbefunde erscheint nicht überbetont, wenn wir früher angestellte Untersuchungen gleicher Art unter diesem Gesichtspunkt betrachten. Den Arbeiten PAUTOVS wäre zu entnehmen, daß die Ausbreitung des Plattenepithels über das Taschenband und die Dicke des Epithels mit steigendem Alter zunehmen. So überzeugend zunächst die Darstellung sein mag, wir halten es für unzureichend, die histologischen Befunde allein mit dem Alter in Beziehung zu setzen. Auf Grund unserer eigenen Ergebnisse nehmen wir an, daß pathohistologische Befunde erst dann eine den Tatsachen gerecht werdende Deutung erfahren, wenn die Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials in bezug auf seine Inhalationsbelastung bekannt ist. Ein zunächst vermuteter Zusammenhang zwischen Lebensalter und Schwere der histologischen Veränderungen wird sich dann kaum bestätigen lassen. Bezeichnenderweise bestehen innerhalb der Untersuchungsreihe PAUTOVS auch offensichtlich Ausnahmen, die keine dem Alter „entsprechende“ qualitative Zunahme der pathologischen Veränderungen aufweisen. Der Autor nimmt hierzu selbst keine Stellung. Es liegt die Vermutung nahe, daß es sich um Individuen gehandelt hat, die eben einer wesentlich geringeren Inhalationsbelastung ausgesetzt gewesen waren.

Wir glauben, daß bei der Beurteilung histologischer Veränderungen des Larynx nicht darauf verzichtet werden kann, in jedem Einzelfall die Anamnese unter besonderer Beachtung der Inhalationsnoxen gebührend zu berücksichtigen.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit stellt einen Beitrag zur Klärung der Frage dar, in welchem Umfang Beziehungen zwischen der Einwirkung von Inhalationsnoxen und dem Auftreten von ortsfremdem Plattenepithel im Larynx als gegeben angesehen werden dürfen.

Vor der histologischen Untersuchung von 70 Kehlköpfen wird zunächst experimentell die Niederschlagsmöglichkeit von Inhalaten auf die Larynxschleimhaut geprüft. Der Niederschlag von der Atemluft beigemengten Partikeln erfolgt zuerst im vorderen Abschnitt der Stimmbänder, breitet sich aber schließlich bei anhaltender Inhalation gleichmäßig über die gesamte Kehlkopfschleimhaut aus. Daher war zu erwarten, daß die Auswirkung von Inhalationsnoxen, welchen der Mensch im Laufe seines Lebens in wechselndem Ausmaß ausgesetzt ist, infolge ihrer relativ langen Einwirkungszeit nicht nur auf einen Teilbezirk des Kehlkopfes (z. B. nur vorne) beschränkt bleibt, sondern die ganze Schleimhautoberfläche des Larynx betrifft. Die von uns angestellten histologischen Untersuchungen haben diese Vermutung bestätigt. Der kausale Zusammenhang zwischen Inhalationsnoxen und ortsfremdem Plattenepithel im Kehlkopf wird unseres Erachtens durch die Tatsache unterstrichen, daß die pathohistologischen Veränderungen überwiegend oberhalb der Stimmritze anzutreffen sind und nur in den Fällen mit besonders ausgeprägter Inhalationsbelastung zusätzlich auch im subglottischen Raum auftreten.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung von 70 Kehlköpfen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Es besteht mit sehr großer Wahrscheinlichkeit keine direkte Beziehung zwischen den pathohistologischen Epithelveränderungen im Larynx und dem Lebensalter, etwa im Sinne einer mit steigendem Alter zunehmenden Ausbreitung von ortsfremdem Plattenepithel.

2. Eine signifikante geschlechtsunterschiedliche Reaktionsweise auf Inhalationsnoxen läßt sich innerhalb unserer Untersuchungsreihe nicht feststellen.

3. Inhalationsnoxen, die keine oder nur eine geringe chemische Wirkungskomponente besitzen, haben hinsichtlich der Ausbildung von ausdifferenziertem ortsfremdem Plattenepithel nur eine untergeordnete Bedeutung.

4. Inhalationsnoxen, welche die Schleimhaut infolge ihrer chemischen Eigenschaften (ätzende Wirkung) tiefgreifender zu schädigen vermögen, haben dagegen eine sehr wesentliche kausale Bedeutung.

5. Bei einem kombinierten Einwirken der unter 3. und 4. genannten Inhalationsnoxen scheint die quantitative Auswirkungsmöglichkeit der chemisch wirksamen Noxe begünstigt zu werden.

6. Ohne Kenntnis der individuellen Vorgeschichte und Inhalationsbelastung scheint eine sinnvolle Deutung der histologischen Befunde hinsichtlich der Ätiologie ortsfremden Plattenepithels im Larynx nicht in ausreichendem Maße möglich.

Das Auftreten von ortsfremdem Plattenepithel im Kehlkopf kann durch eine konkurrierende Epithelgrenzverschiebung allein keine ausreichende Erklärung finden. Wir haben auf Grund unserer Untersuchungen die Überzeugung gewonnen, daß bei der Metaplasie des ortständigen Cylinderepithels in ausdifferenziertes ortsfremdes Plattenepithel den Inhalationsnoxen eine ausschlaggebende Bedeutung beizumessen ist. Die Übereinstimmung der pathologischen Befunde mit der jeweiligen Inhalationsbelastung der betreffenden Individuen kann in der Form, wie sie sich in unserer Untersuchungsreihe gezeigt hat, nicht als nur rein zufällig angesehen werden.

Literatur

- ANACKER, H.: Lungenkrebs und Bronchographie. Stuttgart: Georg Thieme 1955. — BENDA, C.: Die Schleimhautleisten der Stimmlippen des Menschen. Arch. Laryng. Rhin. (Berl.) **3**, 203 (1895). — COYNE, P.: Recherches sur l'anatomie normale de la muqueuse du larynx. Thèse. Paris 1874. Zit. nach P. HEYMANN. — DIRNAGL, K.: Praktische Bedeutung und meßtechnische Erfassung des Teilchengrößenspektrums medizinischer Aerosole. Arch. phys. Ther. (Lpz.) **4**, 316 (1952). — DRASCH, O.: Die physiologische Regeneration des Flimmerepithels der Trachea. S.-B. Wien. Akad., math.-nat. Cl. **80**, 203 (1879). — Zur Frage der Regeneration des Trachealepithels mit Rücksicht auf die Karyokinese und die Bedeutung der Becherzellen. S.-B. Wien. Akad., math.-nat. Cl. **83**, 341 (1881). — Zur Frage der Regeneration und der Aus- und Rückbildung der Epithelzellen. S.-B. Wien. Akad. math.-nat. Cl. **93**, 200 (1886). — FASSEKE, E., W. HAHN, K. MORGENROTH und H. THEMANN: Praktische und wissenschaftliche Probleme bei der Früherkennung bösartiger Tumoren in der Mundhöhle. Mitteilungsdienst der G.B.K. in Nordrhein-Westfalen 1, H. 3, 1957. Herausgeb. Zentralstelle des G.B.K., Düsseldorf, Wagnerstraße 10. — FISCHER-WASELS, B.: Metaplasie und Gewebsmißbildung. In A. BETHE, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XIV/2, S. 1211 ff. Berlin: Springer 1927. — Die Ursachen des primären Lungencarcinoms. Frankfurt. Z. Path. **49**, 145 (1936). — FRÄNKEL, B.: Studien zur feineren Anatomie des Kehlkopfs. Arch. Laryng. Rhin. (Berl.) **1**, 1 (1893). — GHIGI-APPINO: Beitrag zum Studium der Umwandlung des Aufbaues der Kehlkopfschleimhaut in den verschiedenen Lebensepochen. Ric. Morf. **17**, 273 (1939). Ref. Zbl. Hals-, Nas.- u. Ohrenheilk. **33**, 184 (1940). — HEYMANN, P.: Die Histologie der Schleimhaut des Kehlkopfs und der Luftröhre. In Handbuch der Laryngologie und Rhinologie, Bd. I, S. 134. Wien 1898. — KAHLAU, G.: Der Lungenkrebs. Ergebn. allg. Path. path. Anat. **37**, 258 (1954). — KANTHACK, A.: Studien über die Histologie der Larynxschleimhaut. Virchows Arch. path. Anat. **119**, 326 (1890); **120**, 273 (1890). — KOFLEK, K.: Histopathologische Veränderungen am Alterskehlkopf. Mschr. Ohrenheilk. **66**, 1468 (1932). — LINZBACH, A. J.: Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums. In F. BÜCHNERS Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/1: Entwicklung und Wachstum, S. 180. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — NIEMANN, A.: Der organische Anteil des natürlichen

Aerosol's. Z. Aerosolforsch. **4**, 107 (1955). — OTTO, H., u. H. WAGNER: Beitrag zur Frage der Regeneration des Bronchialepithels. Beitr. path. Anat. **116**, 436 (1956). — PAUTOV, N. A.: Histologische Altersveränderungen an der Schleimhaut des Kehlkopfs. Z. Hals-, Nas.- u. Ohrenheilk. **37**, 77 (1935). — RHEINER, H.: Beiträge zur Histologie des Kehlkopfs. Diss. Würzburg 1852. — Die Ausbreitung der Epithelien im Kehlkopfe. Verh. phys.-med. Ges. Würzb. **3**, 222 (1852). — RICCI, F. C.: Histo-pathologische Beobachtungen über den Kehlkopf des Greisenalters. Arch. ital. Anat. Istol. pat. **6**, Suppl., 385 (1935). — SCHÖNHÄRL, E.: Die Stroboskopie in der praktischen Laryngologie. In Bearbeitung; nach einer persönlichen Mitteilung. — SCHUMACHER, S.: Histologie der Luftwege und der Mundhöhle. In DENKER-KAHLERS Handbuch der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde. Bd. I: Luftwege und Mundhöhle, S. 383ff. Berlin: Springer 1927. — TAPPEINER, S.: Über tabakbedingte Leukokeratosen des Gaumens. Arch. Derm. Syph. (Berl.) **181**, 173 (1940). — WALLNER, L. J.: Raucherkehkopf. Laryngoscope (St. Louis) **64**, 259 (1954). — ZILLIACUS, W.: Die Ausbreitung der verschiedenen Epithelarten im menschlichen Kehlkopf und eine neue Methode, dieselbe festzustellen. Anat. Anz. **26**, 25 (1905).

Privatdozent Dr. GG. BIRNMEYER,
Erlangen, Univ.-Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten

Die Naturgeschichte der Pflanzenwelt ist eine der ältesten Wissenschaften, die sich der Menschheit zuwenden hat. Sie beschäftigt sich mit der Beschreibung, der Klassifizierung und der Erklärung der Vielfalt der Pflanzenwelt. Die Naturgeschichte der Pflanzenwelt ist eine der ältesten Wissenschaften, die sich der Menschheit zuwenden hat. Sie beschäftigt sich mit der Beschreibung, der Klassifizierung und der Erklärung der Vielfalt der Pflanzenwelt. Die Naturgeschichte der Pflanzenwelt ist eine der ältesten Wissenschaften, die sich der Menschheit zuwenden hat. Sie beschäftigt sich mit der Beschreibung, der Klassifizierung und der Erklärung der Vielfalt der Pflanzenwelt.

Die Naturgeschichte der Pflanzenwelt ist eine der ältesten Wissenschaften, die sich der Menschheit zuwenden hat. Sie beschäftigt sich mit der Beschreibung, der Klassifizierung und der Erklärung der Vielfalt der Pflanzenwelt. Die Naturgeschichte der Pflanzenwelt ist eine der ältesten Wissenschaften, die sich der Menschheit zuwenden hat. Sie beschäftigt sich mit der Beschreibung, der Klassifizierung und der Erklärung der Vielfalt der Pflanzenwelt.

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg